

FILMY ADHERENT PREPARATION

Patent number: JP62056420

Publication date: 1987-03-12

Inventor: NAGAI TSUNEJI; MACHIDA RYOJI; YASUDA
MASAHIRO

Applicant: TEIJIN LTD

Classification:

- **international:** A61K9/70

- **european:**

Application number: JP19850194735 19850905

Priority number(s): JP19850194735 19850905

Abstract of JP62056420

PURPOSE: A pharmaceutical preparation which can be surely applied to the aimed affected part, stuck firmly to the mucosa of the oral cavity and shows sustained release, comprising a film layer bondable to the mucosa of the oral cavity and a film layer unbondable to it wherein a drug is contained in at least either layer. **CONSTITUTION:** A drug-containing preparation bondable to the mucosa of the oral cavity comprising a film layer bondable to the mucosa of the oral cavity comprising a high-viscosity hydroxypropyl cellulose(preferably showing 150-10,000cp viscosity in 2wt% aqueous solution at 20 deg.C), polyacrylic acid and a plasticizer and a film layer unbondable to the mucosa of the oral cavity comprising a low-viscosity hydroxypropyl cellulose(preferably showing 3-10cp viscosity in 2% aqueous solution at 20 deg.C) wherein a drug is contained in at least either layer, preferably in the bondable film layer. The preparation neither adheres to the fingers in application nor to the opposite side of the aimed face to be bonded.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑯ 公開特許公報 (A) 昭62-56420

⑯ Int.CI.⁴

A 61 K 9/70

識別記号

厅内整理番号

6742-4C

⑯ 公開 昭和62年(1987)3月12日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑯ 発明の名称 フィルム状付着性製剤

⑯ 特願 昭60-194735

⑯ 出願 昭60(1985)9月5日

特許法第30条第1項適用 昭和60年3月10日 社団法人日本薬学会発行「日本薬学会第105年会講演要旨集」に発表

⑯ 発明者 永井 恒司 東京都台東区東上野4-23-5

⑯ 発明者 町田 良治 鎌倉市岡本1241-4 鎌倉ロジュマンC-401

⑯ 発明者 安田 雅博 東京都品川区荏原1-24-22

⑯ 出願人 帝人株式会社 大阪市東区南本町1丁目11番地

⑯ 代理人 弁理士 前田 純博

明細書

1. 発明の名称

フィルム状付着性製剤

2. 特許請求の範囲

1. 高粘度のヒドロキシプロビルセルロース、ポリアクリル酸及び可塑剤からなる口腔粘膜に付着可能なフィルム層と、低粘度のヒドロキシプロビルセルロースからなる口腔粘膜に非付着性のフィルム層から構成され、少なくとも何れか一方の層に薬物を含有するフィルム状口腔粘膜付着性製剤。

2. 高粘度のヒドロキシプロビルセルロースが、20℃における2%水溶液で150~10,000センチボイスの粘度を示すものである特許請求の範囲第1項記載のフィルム状口腔粘膜付着性製剤。

3. 低粘度のヒドロキシプロビルセルロースが、20℃における2%水溶液で3~10センチボイスの粘度を示すものである特許請求の範囲第1項又は第2項記載のフィルム状口腔粘膜付着

性製剤。

4. 口腔粘度に付着可能なフィルム層において、ヒドロキシプロビルセルロース1重量部に対してポリアクリル酸を0.1~10重量部の割合で含有する特許請求の範囲第1項~第3項のいずれか1項記載のフィルム状口腔粘膜付着性製剤。

5. 口腔粘膜に付着可能なフィルム層において、ポリアクリル酸が、ポリアクリル酸としての濃度が0.2%で、かつpH7~7.5を示すそのナトリウム塩の水溶液で、25.0±0.50℃において測定した場合、1,000~50,000センチボイスの粘度を示すものである特許請求の範囲第1項~第4項のいずれか1項記載のフィルム状口腔粘膜付着性製剤。

6. 口腔粘膜に付着可能なフィルム層において可塑剤を、該フィルム層の乾燥重量の15~60重量%含有する特許請求の範囲第1項~第5項のいずれか1項記載のフィルム状口腔粘膜付着性製剤。

7. 口腔粘膜に付着可能なフィルム層に薬物を含む特許請求の範囲第1項~第6項のいずれか1

項記載のフィルム状口腔粘膜付着性製剤。

3. 発明の詳細な説明

(イ) 産業上の利用分野

本発明は、フィルム状口腔粘膜付着性製剤に関する。さらに詳しくは口腔粘膜に付着可能なフィルム層と、口腔粘膜に非付着性のフィルム層から成り、少なくとも何れか一方の層に薬物を含有し、口腔粘膜に貼付して用いる、薬物を徐々に放出するフィルム状口腔粘膜付着性製剤に関する。

(ロ) 従来の技術

近年、口腔粘膜に付着させて薬物を徐放させようとする提案が例えば、特公昭58-7605、特開昭59-67218、特開昭59-186913号公報に開示されているが、これらは何れも薬物を含む混合体の単一層からなる製剤であり、口腔粘膜付着面の反対側の面の付着性に注意を払ったものではない。口腔粘膜付着性製剤においては、付着面の反対側の面が非付着性であることは重要であり、このような製剤的な工夫がなされていない場合には、貼付時に指につけてしまったり、貼付後においても、目

構成され、少なくとも何れか一方の層に薬物を含有するフィルム状口腔粘膜付着性製剤である。

本発明に用いられるヒドロキシプロピルセルロースは、それが口腔粘膜に付着可能なフィルム層の成分として用いられる場合には、高粘度のものであり、好ましくは20℃における2%水溶液で、150~10,000センチボイス、更に好ましくは1,000~4,000センチボイスの粘度を示すものが用いられる。また、ヒドロキシプロピルセルロースが口腔粘膜に非付着性のフィルム層の成分として用いられる場合には、低粘度のものであり、好ましくは20℃における2%水溶液で、3~10センチボイスの粘度を示すものが用いられる。

また、本発明に用いられるポリアクリル酸は、ポリアクリル酸としての濃度が0.2%でかつpH7~7.5を示すそのナトリウム塩の水溶液で、25.0±0.50℃において測定した場合、好ましくは1,000~50,000センチボイス、更に好ましくは2,000~30,000センチボイスの粘度を示すものが用いられる。

的とした貼付面の反対側に付着してしまう欠点を有する。

このような欠点を改善する提案が、例えば特開昭58-79916号公報に開示されており、二層性のフィルム状組成物が記載されているが、本発明者らの経験によれば、粘着性層の基剤として唯一用いられているカルボキシメチルセルロースナトリウムの口腔粘膜への付着性は不十分であり、貼付時あるいは貼付後の脱落、剥離は免れない。

(ハ) 発明の開示

本発明者らはこれらの従来技術の欠点を補うべく、鋭意研究した結果、貼付時に目的とする患部に確実に貼付可能で、かつ口腔粘膜に強固に付着し徐放性を示す製剤を見い出し、本発明に到達したものである。

すなわち、本発明で提供する製剤は、高粘度のヒドロキシプロピルセルロース、ポリアクリル酸および可塑剤からなる口腔粘膜に付着可能なフィルム層と、低粘度のヒドロキシプロピルセルロースからなる口腔粘膜に非付着性のフィルム層から

口腔粘膜は付着可能なフィルム層中のヒドロキシプロピルセルロースとポリアクリル酸の割合は、含有させる薬物の徐放パターンをどのようにデザインするかまた、粘膜に対する付着力をどのような強さにするかで異なるが、通常ヒドロキシプロピルセルロース1重量部に対してポリアクリル酸を0.1~10重量部とするのが好ましく0.1~3重量部とするのがさらに好ましい。

口腔粘膜に付着可能なフィルム層中に含有させる可塑剤の種類と添加量は含有させる薬物の種類、量、およびヒドロキシプロピルセルロースとポリアクリル酸の割合およびフィルム強度、フィルムの柔軟性をどのようにするかで異なるが、種類としてはジブチルフタレート、ブチルフタリルブチルグルコレートなどのフタル酸エステル類；トリアセチン、プロビレングリコール、ポリエチレングリコール、ナタネ油などが好ましく用いられ、添加量は該フィルム層乾燥重量の15~60重量%とするのが好ましく25~50重量%とするのがさらに好ましい。

口腔粘膜に非付着性のフィルム層においても、これら同様の可塑剤を含有せしめてもよい。

本発明の製剤に含まれる薬物としては、口腔内疾患、口腔深部の疾患、歯科疾患および徐放化により従来より更に治療効果の増大が期待される全身的疾患用医薬、動物薬であればいずれでもよいが、たとえば、アセトアミノフェン、フェナセチン、アスピリン、アミノビリン、スルビリン、フェニルブタゾン、メフェナム酸、フルフェナム酸、イブフェナック、イブプロフェン、インドメタシン、コルヒチン、プロベネッシッドなどの鎮痛消炎薬； α -キモトリップシンなどの消炎酵素；ヒドロコルチゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベタメタゾンなどの消炎ステロイド類；塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミンなどの抗ヒスタミン薬；塩酸テトラサイクリン、ロイコマイシン、フラジオマイシン、ペニシリンおよびその誘導体、セファロスボリン誘導体、エリスロマイシンなどの抗生素もしくは殺菌薬；スルファチゾール、ニトロ

フラゾンなどの化学療法薬；ベンゾカインなどの局所麻酔薬；ジギタリス、ジゴキシンなどの強心薬；ニトログリセリン、塩酸ババベリンなどの血管拡張薬；リン酸コデイン、塩酸イソプロテノールなどの鎮咳去痰薬、塩酸クロルヘキシジン、ヘキシルレゾルシン、エタクリジンなどの口内殺菌薬；ペプスタチン、アズレン、フェノバリントおよびビタミンUなどの消化器官用薬；インシュリンなどの血糖降下薬；その他止血薬、性ホルモン類、ヒデルギン、ニフェジピン、ニカルジピンなどの血圧降下薬、鎮静薬、抗悪性腫瘍薬などがあげられる。

これらの薬物は、口腔粘膜に付着可能なフィルム層、口腔粘膜に非付着性のフィルム層の少なくとも一方の層に含有せしめるが、薬物は口腔粘膜付着可能なフィルム層に含有せしめるのが好ましい。

本発明で提供されるフィルム状口腔粘膜付着性製剤は、高粘度のヒドロキシプロビルセルロースおよびポリアクrylic酸を有機溶媒に溶解し、これに

可塑剤を加え、さらに薬物を溶解または懸濁する。この溶解液または懸濁液を、プラスチック製の枠をもつテフロンシート上に注入し風乾により徐々に乾燥させる。乾燥後、低粘度のヒドロキシプロビルセルロースおよび必要があれば可塑剤を溶解した有機溶媒溶液を乾燥フィルム上に注入し、再び風乾により徐々に乾燥させ二層からなるフィルムを得る。このフィルムを適宜の大きさに裁断し、所望のフィルム状付着性製剤を得る。

本発明のフィルム状口腔粘膜付着性製剤は、必要に応じて他の成分、例えば芳香剤、甘味剤、防腐剤等を含有していてよい。

(二) 発明の効果

しかし、本発明で提供される口腔粘膜に付着して用いるフィルム状口腔粘膜付着性製剤は以下の如きすぐれた特徴、効果を有する。

- (1) 口腔粘膜に付着可能なフィルム層により、口腔粘膜に強固に長時間付着する。
- (2) 非付着性のフィルム層により、口腔粘膜貼付時指についてしまったり、目的とする貼付面の反

対面に付着することがない。

- (3) フィルム中の薬物含量を変えて所望の薬物量が得られる他に、フィルム厚さ、面積を変えても所望の薬物量を容易に得ることができる。
- (4) 非付着性フィルム層が薬物を含まない場合には、該フィルム層が口腔粘膜に付着可能なフィルム層中に含まれる薬物の非付着性層への漏出を防止する。
- (5) 可塑剤の種類、量を変えれば、種々の柔軟性をもつフィルム剤が作成できる。

(三) 実施例

以下実施例により本発明を詳述する。

実施例

実施例-1

フィルム状付着性製剤を以下のようにして作成した。ヒドロキシプロビルセルロース(20°Cにおける2%水溶液の粘度が1560ボイズ)およびポリアクrylic酸(ポリアクリlic酸としての濃度が0.2%でかつpH 7~7.5を示すそのナトリウム塩の

水溶液で25℃において測定した粘度が4500センチボイス、8,000センチボイス、20,000センチボイスの3種)を各々2% (w/v) エタノール溶液となす。

ヒドロキシプロビルセルロース溶液17mlとポリアクリル酸溶液33mlにポリエチレングリコール400を0.5ml、薬物としてインドメタシン 193mgを加えて均一な溶液とし、11.9×8.1cmのプラスチック製の枠をもつテフロンシート上に注入し徐々に乾燥させ口腔粘膜に付着可能な層を得た。さらに、ヒドロキシプロビルセルロース(20℃における2%水溶液の粘度が4.2センチボイス)の8% (w/v) エタノール溶液にポリエチレングリコール400を0.4ml加えた溶液をプラスチック枠内に注入し、再び徐々に乾燥させ、厚さ0.3mmの二層性フィルム状口腔粘膜付着性製剤を得た。

実施例-2

実施例-1において、口腔粘膜に付着可能なフィルム層に用いるポリアクリル酸を8,000センチボ

のポリアクリル酸を使用し、可塑剤(ポリエチレングリコール400)の量を変えた場合の結果を示した。

実施例-4

薬物の口腔粘膜への放出を以下のようにして調べた。

実施例-1においてポリアクリル酸の粘度が4,000センチボイス(測定法は実施例-1中に記述)で、ポリエチレングリコール400を0.5ml含有する厚さ0.3mmのフィルム状付着性製剤を1×1cmに切り取り口腔粘膜(ほぼ内側)に貼付した。経時にフィルム製剤をはがし、残留インドメタシン量を測定し次の結果を得た。

貼付30分後：吸収率36.8%

貼付60分後：吸収率42.5%

4. 図面の簡単な説明

第1図は、実施例1で示した如く、ポリエチレングリコール400を0.5ml使用し、ポリアクリル酸の種類を変えて得られたフィルム状口腔粘膜付

イズ、20,000センチボイス(測定法は実施例1と同じ)とし、ポリエチレングリコール400の量を1.0ml、1.5mlとし同様に二層性のフィルム状口腔粘膜付着性製剤を得た。

実施例-3

実施例-1および実施例-2で得られたフィルム状口腔粘膜付着性製剤からの薬物の放出を以下の方法により調べた。

内径11.5cm、高さ100cmの二重ビーカー中に溶出液として500mlのpH7.4りん酸緩衝液を入れ、37℃に保つ。試料は2×2cmの大きさとし、7.5×9cmのプラスチック板上に2×2.5cm凹部をもつプラスチック板上の凹部に口腔粘膜に付着可能な面を溶出液に接することが出来るようにめこみ、溶出液中に沈めた。100rpmで溶出液を搅拌し、経時にインドメタシンの放出を判定した。

第1図に、ポリエチレングリコール400を0.5ml使用し、ポリアクリル酸の種類を変えた場合の結果を示し、第2図に、粘度8,000センチボイス

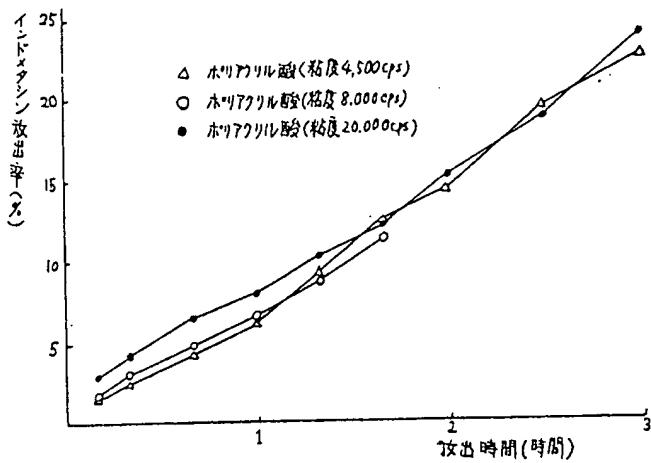
着性製剤の薬物放出テストの結果を示し、第2図は、実施例2で示した如く、粘度8,000センチボイスのポリアクリル酸を使用し、可塑剤(ポリエチレングリコール400)の量を変えて得られたフィルム状口腔粘膜付着性製剤の薬物放出テストの結果を示す。

特許出願人 帝人株式会社

代理人 弁理士 前田純博



第1図



第2図

